

Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus

Facultad Dr. Faustino Pérez Hernández

Fórum Científico Estudiantil

Título: El sistema inmune en la neumonitis por hipersensibilidad.

Autores: Rosalinda Pérez Martín\*

 Loreta Alejandra Arce Lorenzo\*

 Jenifer Diaz Pérez \*

Tutor: Dra. Valia Concepción Ulloa. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral e Inmunología. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar.

\*Segundo año de Medicina. Grupo 5

Curso: 2022-2023

**Resumen:**

Introducción: La neumonitis por hipersensibilidad puede definirse como una enfermedad pulmonar intersticial difusa que se produce por la inflamación de tipo inmunológico de las paredes alveolares y vías aéreas terminales y que es secundaria a la inhalación repetida de una variedad de antígenos por un huésped susceptible. Para la realización de este trabajo se utilizó el método de revisión bibliográfica en el que se tuvieron en cuenta 12 bibliografías de diversas fuentes. Objetivo: describir la participación de los efectores de la respuesta inmune en la etiopatogenia de la neumonitis por hipersensibilidad.

Desarrollo: La neumonitis por hipersensibilidad la respuesta inmunológica se caracteriza por la proliferación de linfocitos citotóxicos CD8+ y por la producción de anticuerpos específicos, principalmente de isotipo IgG, debida a la proliferación de células plasmáticas estimuladas por los linfocitos CD4+ Th1.

Conclusiones: Cuando la neumonitis no es diagnosticada y tratada oportunamente afecta gravemente los pulmones llegando a producir fibrosis.

Palabras clave: sistema inmune, hipersensibilidad, neumonitis.

Introducción:

El sistema inmunológico es una compleja red de células y órganos especializados que distingue entre las moléculas de ¨lo propio¨ y de ¨lo extraño¨ en el interior del cuerpo. Entre sus funciones fisiológicas fundamentales se encuentran mantener la homeostasis, particularmente defendiendo el organismo de los patógenos; pero también, es capaz de inducir respuestas contra comensales, sustancias no infecciosas foráneas y contra estructuras propias alteradas. (1)

Dicho sistema para defenderse de las agresiones por agentes patógenos pone en marcha mecanismos de defensa, estos se hallan constituidos por las barreras naturales del cuerpo (piel y mucosas) y por factores de respuesta inmunológica inespecíficos (células fagocíticas y sus productos) y específicos (anticuerpos). En determinadas circunstancias, dependiendo del agente patógeno y del terreno genético, el organismo reacciona en forma excesiva pudiendo ocasionar diversos tipos de daño, dando lugar a las reacciones de hipersensibilidad. (2)

La neumonitis por hipersensibilidad puede definirse como una enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) rara que afecta solo a 2-3 personas de cada 100.000 cada año que se produce por la inflamación de tipo inmunológico de las paredes alveolares y vías aéreas terminales y que es secundaria a la inhalación repetida de una variedad de antígenos por un huésped susceptible. Puede decirse que es una enfermedad infradiagnosticada y sólo un alto grado de sospecha clínica y una historia detallada de la exposición pueden llevar a un diagnóstico precoz y un tratamiento satisfactorio. (1)

Hay ciertas personas con una probabilidad mucho mayor de desarrollar esta enfermedad en función de las sustancias a las que están expuestas ( ej., ciertos agricultores, criadores de aves, entre otros). Esta enfermedad es un tipo de inflamación en el interior y alrededor de los alveolos pulmonares y los bronquiolos, provocada, precisamente, por una reacción de hipersensibilidad debida al contacto con sustancias irritantes.
La sintomatología varía de un individuo a otro, pero la más común, incluye: ruidos o silbidos al respirar ,falta de claridad mental, gripes o infecciones respiratorias recurrentes, tos seca, problemas respiratorios ,fiebre, escalofríos y dolores musculares, entre otras manifestaciones. El tratamiento consiste en evitar los agentes irritantes y reducir la inflamación. (2)

Existen determinados factores importantes en el desencadenamiento de las reacciones por hipersensibilidad, asi como diferentes tipos de reacciones teniendo en cuenta la velocidad con la que se desarrollan. En el caso de la neumonitis por hipersensibilidad el desarrollo de la enfermedad debido a un mal tratamiento o diagnóstico tardío puede provocar lesiones serias. (3)

Materiales y métodos: Para la elaboración del presente trabajo se revisaron 12 bibliografías. Se realizó la búsqueda de material científico en libros de medicina, revistas publicadas en la web, utilizando el buscador Google y en la biblioteca virtual de salud. Las palabras claves utilizadas fueron: sistema inmune, hipersensibilidad, neumonitis. El método es una revisión bibliográfica.

Objetivo: describir la participación de los efectores de la respuesta inmune en la etiopatogenia de la neumonitis por hipersensibilidad.

Desarrollo:

Las reacciones de hipersensibilidad cursan como una inflamación que no se produce por la acción directa de agentes biológicos, químicos o físicos sobre el organismo, sino que son las células y las moléculas efectoras de la respuesta inmune y otras que pertenecen a los mecanismos inespecíficos de defensa quienes provocan el daño de los tejidos. Existen factores importantes que participan en el desencadenamiento de los fenómenos de hipersensibilidad como son: la procedencia y naturaleza de los antígenos (exógenos, endógenos, que se unen a ciertos tipos de células o que forman parte de su membrana, que favorecen depósito o no de inmunocomplejos), el carácter individual de la respuesta (atopia o no atopia, pérdida de la tolerancia) y la diversidad y complejidad de los mecanismos (su relación con los efectores y células que participan). (3)

Se han descrito más de 50 antígenos diferentes causantes de la neumonitis por hipersensibilidad. Estos agentes etiológicos se pueden clasificar en tres categorías: microorganismos (bacterias, hongos y amebas), proteínas animales y compuestos químicos de bajo peso molecular ( isocianatos y anhídridos ácidos). Entre los microorganismos, los actinomicetos termofílicos son los responsables del cuadro prototipo de la enfermedad, conocida como pulmón de granjero. Los actinomicetos también son capaces de inducir la enfermedad de trabajadores del champiñón o de la caña de azúcar (bagazosis).Casi cualquier hongo acumulado en paredes, zonas húmedas , aire acondicionado, entre otros lugares puede causar la enfermedad, pero hay muchas formas de nombre definido como pulmón de los trabajadores de la malta, del tabaco, de los lavadores de queso, del corcho(suberosis), de la prueba de la madera, de los usuarios de saunas, el pulmón del acondicionador de aire, o una de las entidades más frecuentes en Japón denominada neumonitis por hipersensibilidad del ``tipo verano`` , ocasionada por contaminación de las viviendas por el hongo Trichosporon cutaneum . Entre las proteínas animales, las que producen una de las formas más frecuentes de la enfermedad son las proteínas de aves ``pulmón del aficionado a las aves`` también se incluye a los roedores, gusanos de seda, conchas de moluscos, entre otros estos se conocen como agentes causales. (2)

La lesión pulmonar parece ser consecuencia de algún daño producido por los linfocitos. La exposición inicial al polvo sensibiliza a los linfocitos. Luego algunos linfocitos ayudan a producir anticuerpos que intervienen en el daño tisular. Otros linfocitos participan directamente en la inflamación, que se produce después de la exposición al antígeno. La exposición repetida del antígeno genera una respuesta inflamatoria crónica, que se manifiesta con la acumulación de glóbulos blancos en las paredes de los alveolos y las vías respiratorias de pequeño calibre. Esta acumulación de circunstancias conduce progresivamente a los síntomas y a la enfermedad. (4)

No todos los antígenos inhalados tienen capacidad para desencadenar la enfermedad. Aquellos que inducen neumonitis por hipersensibilidad tienen algunas características que los diferencian de los capaces de inducir otras enfermedades como el asma, tales como su tamaño, solubilidad, naturaleza particulada y su capacidad de producir, además de la respuesta inmunológica, una respuesta inflamatoria inespecífica. Desde el punto de vista aerodinámico deben tener un tamaño entre 1 y 3 mm de diámetro, con el fin de alcanzar el alvéolo, a diferencia de los antígenos causantes de asma, que son mayores (diámetro de unas 30 mm). Además, son antígenos que se comportan como potentes adyuvantes en la respuesta inmunológica, pueden activar la cascada del complemento por la vía alterna, estimular a los macrófagos (ej. glucano de la pared celular de hongos) y la respuesta celular retardada. Por último, suelen ser resistentes a la degradación enzimática (ej. mucina intestinal de la paloma)7,9. (5)

De acuerdo con la rapidez con la que se desarrollan las reacciones de hipersensibilidad, se pueden clasificar en: aguda, subaguda y crónica. (3)

 La neumonitis por hipersensibilidad aguda se produce tras inhalaciones masivas del antígeno en un corto período de tiempo. Los síntomas se producen al cabo de 4 a 8 horas de la inhalación y desaparecen en un período de 12 horas a pocos días si no hay nuevo contacto. Es la forma más fácil de identificar, pero los síntomas pueden confundirse con una infección bacteriana o viral. Se pueden auscultar crepitantes finos en las bases y objetivar taquipnea. Los síntomas pueden repetir si hay reexposición. (4)

La neumonitis por hipersensibilidad subaguda generalmente ocurre tras inhalaciones continuas, pero no masivas del agente causal. Los síntomas aparecen de forma insidiosa durante unas semanas .En la exploración física podemos encontrar los mismos hallazgos que en la forma aguda. (4)

La neumonitis por hipersensibilidad crónica se produce en un grupo de pacientes con exposición repetida al antígeno perjudicial durante meses o años, lo cual provoca cicatrización pulmonar (fibrosis pulmonar). Este tejido cicatricial afecta a la transferencia de oxígeno de los alvéolos del pulmón a los vasos sanguíneos responsables de proporcionar oxígeno a todas las partes del cuerpo. A medida que el tejido pulmonar sano se sustituye por tejido cicatricial, se hace más difícil que el oxígeno atraviese los pulmones y llegue al torrente sanguíneo. Las personas mayores pueden ser más propensas al empeoramiento crónico y progresivo de la enfermedad, porque han estado expuestos al antígeno durante un mayor periodo de tiempo. En este estadio la retirada de la exposición al agente causal solo producirá una discreta mejoría sintomática. (5)

Gell y Coombs clasificaron los mecanismos inmunopatogénicos o reacciones de hipersensibilidad en 4 tipos, en cada uno de ellos participan de forma secuencial diferentes tipos de células y mediadores solubles. En el caso de la neumonitis por hipersensibilidad, esta pertenece a la tercera clasificación (hipersensibilidad tipo III). La hipersensibilidad tipo III son reacciones producidas por la existencia de inmunocomplejos circulantes de antígeno-anticuerpo que al depositarse en los tejidos provocan activación de fagocitos y daño tisular. (6)

 Los inmunocomplejos se forman por la unión del anticuerpo al antígeno, ya sea en la circulación o en localizaciones extravasculares en donde se localizó primero el antígeno. Los inmunocomplejos serán patógenos de acuerdo a sus características físico- químicas. Dependerá de la carga (aniónica o catiónica), de la valencia del antígeno, de la avidez de lanticuerpo, de la afinidad del antígeno por distintos componentes tisulares y de diversos factores hemodinámicos, también son determinantes el estado funcional del sistema mononuclear fagocítico y del tamaño del inmunocomplejos, si son pequeños serán eliminados por la orina, si son de gran tamaño serán captados por los fagocitos, pero si son de tamaño intermedio circularán por sangre y podrán depositarse en diferentes tejidos provocando lesiones. Los inmunocomplejos activan al complemento poniendo en marcha una secuencia de reacciones que llevan a la migración de células polimorfonucleares y la liberación en los tejidos de enzimas proteolíticas lisosomales y factores de permeabilidad responsables de la inflamación aguda. (7)

 Las enfermedades pueden ser generalizadas cuando los complejos se forman en la circulación y se depositan en muchos tejidos, como ser arterias de pequeño calibre, glomérulos renales, membrana sinovial de articulaciones, por lo que las manifestaciones clínicas corresponderán a procesos vasculíticos, nefríticos y artríticos; o pueden ser localizadas cuando el depósito se realiza en un tejido determinado. (6)

 La Reacción de Arthus es una reacción localizada que se define como un área localizada de necrosis tisular debida a una vasculitis aguda por inmunocomplejos. Experimentalmente se produce mediante la inyección intracutánea de un antígeno en un animal hiperinmunizado que contiene anticuerpos circulantes contra ese antígeno. De esta forma se producen grandes inmunocomplejos que se depositan y provocan reacción inflamatoria local al cabo de algunas horas con una máxima intensidad a las 4 a 10 horas. (6)

En el caso específico de la neumonitis por hipersensibilidad la respuesta inmunológica se caracteriza por la proliferación de linfocitos citotóxicos CD8+ y por la producción de anticuerpos específicos, principalmente de isotipo IgG, debida a la proliferación de células plasmáticas estimuladas por los linfocitos CD4+ Th1. Todo ello ocurre después de que las partículas antigénicas hayan sido procesadas por los macrófagos. No sólo los individuos enfermos sino también la mayoría de individuos expuestos asintomáticos desarrollan lo que parece una respuesta inocua productora de IgG. (6)

 La respuesta de anticuerpos no es suficiente para causar la enfermedad y se requiere también una respuesta citotóxica de linfocitos CD8+. Además, para el desarrollo de la neumonitis parecen necesarios otros cofactores. Los agentes infecciosos o sus productos (ej. endotoxinas bacterianas) pueden actuar como inmunomoduladores. Por otro lado, la existencia de una respuesta inflamatoria inespecífica parece ser el factor que en muchos casos de individuos sensibilizados pero sanos precipita el desarrollo de la enfermedad. Así, en algunos individuos expuestos durante varios años el inicio de los síntomas de la enfermedad puede ser precipitado por una infección respiratoria concurrente. (7)

En la inmunopatogénesis de la enfermedad se diferencian 3 fases: (8)

– Aguda, consistente en una respuesta macrófago-linfocitaria. En contraste con las reacciones alérgicas mediadas por IgE, la eosinofilia es rara. Los linfocitos Th CD4+ incrementan el interferón γ(IFN-γ) y activan los macrófagos. Las citocinas resultantes de dicha activación, IL-1 y TNF-α, causan fiebre y otras reacciones propias de esta fase. El aumento de células CD4+ Th1 aparece en el líquido del LBA poco después de la exposición, pero en muchos casos los CD8+ predominan más tarde, en contraposición a otras entidades como la sarcoidosis. (8)

En la fase aguda, se forman inmunocomplejos antígeno-IgG que activan la cascada del complemento, liberándose C5 que a su vez activa a los macrófagos. Los macrófagos activados secretan citoquinas y quimoquinas, que atraen al foco de neutrófilos inicialmente y posteriormente linfocitos y monocitos. Algunas de estas quimoquinas (MIP-1a, IL-12) promueven la diferenciación de linfocitos CD4+ Th0 a Th1. Estos linfocitos Th1 liberan IFN-g, considerado esencial en la formación de granulomas por parte de macrófagos. Por otro lado, la IL-6 promueve la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas y la maduración de las células CD8+ a citotóxicas. (8)

– Subaguda, con la formación de granulomas. La proteína inflamatoria del macrófago (MIP-1α) se estimula su transformación en células epitelioides y multinucleares gigantes. (8)

En la fase subaguda, los macrófagos activados sufren la transformación a células epitelioides y posteriormente células gigantes multinucleadas. También proliferan los folículos linfoides con células plasmáticas indicando que al menos parte de la producción de anticuerpos específicos ocurre localmente en el pulmón. (8)
– Crónica, con el desarrollo de fibrosis pulmonar. Con formación de colágeno por miofibroblastos e incremento de células mastoides. (8)

Cuando la neumonitis no es diagnosticada y tratada oportunamente afecta gravemente los pulmones llegando a producir fibrosis, que es una cicatrización del tejido pulmonar, la cual provoca rigidez y resequedad en los pulmones, dificultando seriamente la respiración y causando insuficiencia cardiaca y respiratoria, pudiendo llegar a ser mortal.
En el diagnóstico inmunológico los anticuerpos precipitantes o precipitinas pueden demostrarse en el suero de muchos pero no todos los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad y su presencia puede ayudar al diagnóstico. Sin embargo, su detección no implica enfermedad puesto que también se detectan en un 40-50% de individuos expuestos asintomáticos. Su presencia indica que existe una exposición al antígeno suficiente para inducir una respuesta inmunológica. En definitiva, es una prueba sensible pero inespecífica en el diagnóstico. También ha de tenerse en cuenta la posibilidad de falsos negativos ya que los anticuerpos precipitantes pueden desaparecer una vez cesa la exposición, de manera que un paciente con una neumopatía intersticial crónica debida a episodios previos de neumonitis por hipersensibilidad puede no ser reconocido como tal si ya no tiene exposición al antígeno. (9)

Tratamiento de la enfermedad:

El tratamiento de la enfermedad consiste en la eliminación del antígeno desencadenante. Si es laboral puede indicarse máscaras con filtros, campanas de ventilación o incluso cambio de trabajo. Los corticoides deben utilizarse para las formas agudas severas tal como metilprednisolona: 1mg/kg peso y día hasta conseguir cierta mejoría, luego iniciar pauta descendente de 2-4 semanas. Aunque pueden ser necesarias dosis moderadas de estos medicamentos durante períodos prolongados (junto con la eliminación), para determinar si es posible la reversibilidad de las anomalías clínicas. (10)

La hiposensibilización está contraindicada ya que puede inducir la formación de inmunocomplejos (antígeno- precipitina). En general, el propósito es bueno con recuperación completa si se evita la exposición (cuando la enfermedad está aún en fase aguda), por lo contrario, en algunos casos a pesar de evitar la exposición, puede la enfermedad seguir evolucionando hacia la cronicidad causando una fibrosis pulmonar.(11)

 La mejor prevención es evitar la exposición al antígeno, pero evitar la exposición no siempre es fácil en la práctica (por ejemplo, para alguien que no pueda cambiar de trabajo). La eliminación o la reducción del polvo, las mascarillas protectoras y el uso de buenos sistemas de ventilación ayudan a evitar la sensibilización y la recaída. (11)

Conclusiones:

La etiopatogenia de la neumonitis por hipersensibilidad se caracteriza por la proliferación de linfocitos citotóxicos CD8+ y por la producción de anticuerpos específicos, principalmente de isotipo IgG, debida a la proliferación de células plasmáticas estimuladas por los linfocitos CD4+ Th1.

Referencias bibliográficas:

1. Iván Palomo G, Arturo Ferreira V, Cecilia Sepúlveda C, Mario Rosemblatt S, Ulises Vergara C. Fundamentos de Inmunología Básica y Clínica. 3erd rev. ed. Universidad de Talca. Talca; 2018: 102 p.
2. VanArsdel PP Jr. Trastornos por hipersensibilidad. 9a ed. ed. El Manual Merck. España; 2018: 351 p.
3. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. J Allergy Clin Immunol 2018; 108: 661-670.
4. 9. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. Eur Respir J 2019; 18 (Suppl. 32): 81s-92s.
5. Fernández Pérez E, Kong A, Raimundo K, et al. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):460–469.
6. Minguela Puras A, Moya- Quiles MR. Tipos de reacciones de hipersensibilidad. Alergomurcia [en línea] 2022 [fecha de acceso 20 de Mayo de 2023] URL. Disponible en: http://www.alergomurcia.com/pdf/librorinitis/Rinitis\_Cap\_ 05.pdf 3.
7. British Lung Foundation. Pulmonary Fibrosis: Hypersensitivity Pneumonitis. Disponible en: https://www.blf.org.uk/support-for-you/pulmonary-fibrosis/hypersensitivity-pneumonitis [Consultado en mayo del 2023].
8. Salisbury ML, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021;196(6):690-699
9. American Lung Association. Living with Hypersensitivity Pneumonitis. Disponible en: https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/hypersensitivity-pneumonitis[Consultado en mayo de 2023].
10. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, et al. Diagnosis and TreatmentofFibroticHypersensitivityPneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. Am J Respir Crit Care Med. 2019;196(6):690–699.
11. Vasakova M, Morell F, Walsh S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2018;196(6):680–689.